

**STUDI PUSTAKA: POTENSI SENYAWA FITOKIMIA *Spirulina platensis*
SEBAGAI INHIBITOR α -GLUKOSIDASE PENDERITA DIABETES
MELLITUS TIPE 2**

SKRIPSI

Oleh:

**AINUN SALMAWATI MUFIDA
NIM. 165080307111020**



**PROGRAM STUDI TEKNOLOGI HASIL PERIKANAN
JURUSAN MANAJEMEN SUMBERDAYA PERAIRAN
FAKULTAS PERIKANAN DAN ILMU KELAUTAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

**STUDI PUSTAKA: POTENSI SENYAWA FITOKIMIA *Spirulina platensis* SEBAGAI
INHIBITOR α -GLUKOSIDASE PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2**

SKRIPSI

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Meraih Gelar Sarjana Perikanan
di Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan
Universitas Brawijaya**

Oleh:

**AINUN SALMAWATI MUFIDA
NIM. 165080307111020**



**PROGRAM STUDI TEKNOLOGI HASIL PERIKANAN
JURUSAN MANAJEMEN SUMBERDAYA PERAIRAN
FAKULTAS PERIKANAN DAN ILMU KELAUTAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

SKRIPSI

**STUDI PUSTAKA: Potensi Senyawa Fitokimia *Spirulina Platensis* Sebagai
Inhibitor α -Glukosidase Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2**

Oleh:
AINUN SALMAWATI MUFIDA
NIM.165080307111020

**Telah dipertahankan didepan penguji
Pada tanggal 08 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**



**Mengetahui,
Ketua Jurusan MSP**

(Dr. Ir. Muhamad Firdaus, MP.)
NIP. 19680919 100501 1 001

Tanggal: 7/21/2021

**Menyetujui,
Dosen Pembimbing**

(Dr. Ir. Anies Chamidah, MP.)
NIP. 19640912 199002 2 001

Tanggal: 7/21/2021

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ainun Salmawati Mufida

NIM : 165080307111020

Judul Skripsi : Studi Pustaka: Potensi Senyawa Fitokimia *Spirulina platensis*
Sebagai Inhibitor α -Glukosidase Penderita Diabetes Mellitus

Tipe 2

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa penulisan skripsi ini berdasarkan hasil studi Pustaka dari saya sendiri. Jika terdapat menjiplak dari orang lain, maka saya telah mencantumkan sumber yang jelas dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat, apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Brawijaya, Malang.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa adanya paksaan dari pihak manapun.

Malang, 8 Juli 2021

Ainun Salmawati Mufida

NIM.165080307111020

IDENTITAS TIM PENGUJI

Judul : Studi Pustaka: Potensi Senyawa Fitokimia *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor α -Glukosidase Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2

Nama Mahasiswa : Ainun Salmawati Mufida

NIM : 165080307111020

Program Studi : Teknologi Hasil Perikanan

PENGUJI PEMBIMBING:

Pembimbing 1 : Dr. Ir. Anies Chamidah, MP.

PENGUJI BUKAN PEMBIMBING

Dosen Penguji 1 : Dr. Ir. Hardoko, MS.

Dosen Penguji 2 : Hefti Salis Yufidasari, S.Pi, MP.

Tanggal Ujian : 8 Juli 2021



UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur Alhamdulillah atas kehadiran Allah SWT karena dengan segala rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan laporan

skripsi dengan judul: Studi Pustaka: Potensi Senyawa Fitokimia *Spirulina platensis* Sebagai Inhibitor α -Glukosidase Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2.

Dalam penyusunan laporan skripsi ini, penulis mendapat banyak dukungan dan bantuan sehingga penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Allah SWT atas karunia, berkat, kesehatan dan kelancaran serta rezeki-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Bapak dan Ibu selaku orang tua kandung yang telah memberikan dukungan secara moral, doa, materi dan kasih sayang kepada penulis.
3. Ibu Dr. Ir. Anies Chamidah, MP selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan pengarahan, didikan, saran dan bimbingan sejak awal sampai akhir skripsi.
4. Prof. Dr. Ir. Happy Nursyam, MS selaku Dekan Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Universitas Brawijaya, Kota Malang
5. Ibu Rahmi Nurdiani, SPI., M.App.Sc selaku Ketua Program Studi Teknologi Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Universitas Brawijaya
6. Teman-teman bimbingan Ibu Anies yang tercinta
7. Kepada sahabat dan keluarga yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penelitian skripsi.
8. Semua pihak yang telah membantu penulis selama penelitian hingga penyusunan laporan skripsi selesai.

RINGKASAN

AINUN SALMAWATI MUFIDA. Potensi Senyawa Fitokimia *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor α -Glukosidase Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 (dibawah bimbingan **Dr. Ir. Anies Chamidah, MP**)

Diabetes mellitus adalah salah satu penyakit yang dominan terdapat di Negara berkembang. Diabetes sendiri dibagi menjadi dua jenis yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes tipe 2. Perbedaan diabetes tipe 1 dan 2 adalah dapat dilihat dari beberapa aspek yaitu umur penderita, karakteristik berat badan bahkan sampai ke terapi penyembuhannya. Salah satu upaya yang perlu dilakukan dalam mengatasi diabetes melitus tipe 2 adalah dengan terapi farmakologi yaitu menggunakan obat penghambat enzim α -glukosidase dengan bahan alami yaitu *Spirulina platensis*.

Spirulina platensis adalah salah satu jenis mikroalga yang memiliki senyawa aktif fitokimia. Spesifik penggalian potensi senyawa aktif fitokimia tersebut untuk mengetahui anti-diabetes didalamnya. Dalam penyakit DM tipe 2, yang mempunyai peran dalam dalam kenaikan gula darah adalah enzim α -glukosidase. Maka dari itu, dilakukan studi pustaka untuk mencari potensi senyawa fitokimia dalam *S. platensis* dalam perannya sebagai inhibitor α -glukosidase.

Metode yang dilakukan dalam studi Pustaka ini adalah membandingkan perbedaan DM tipe 1 dan DM tipe 2, membandingkan nilai IC_{50} dari berbagai bahan alami dengan *Spirulina platensis* dan merangkum potensi senyawa fitokimia yang dikandung oleh *Spirulina platensis*. Langkah studi Pustaka yang dilakukan adalah identifikasi permasalahan, penentuan literatur, identifikasi permasalahan, pemilihan pustaka yang relevan dengan berbagai kata kunci yang digunakan, penyusunan permasalahan, menulis studi pustaka dan terakhir menyimpulkan studi pustaka yang ditulis.

Berdasarkan *review* yang telah ditulis hasil yang didapatkan adalah penderita DM tipe 1 cenderung berumur muda sedangkan DM tipe 2 penderita pada umumnya berusia 40 tahun keatas. Berat badan pada penderita DM 1 cenderung memiliki badan yang kurus sedangkan DM tipe 2 memiliki badan yang cenderung gemuk. Jumlah penderita diabetes yang dominan adalah diabetes tipe 2 yang disebabkan pola hidup dan makan yang tidak sehat. Sedangkan untuk nilai IC_{50} dari beberapa yang telah dibandingkan, nilai IC_{50} pada *S. platensis* lebih rendah dibandingkan dengan bahan alami daun benalu cengkeh, daun sirih, umbi bawang Dayak, dan rimpang bangle. Nilai IC_{50} *Spirulina platensis* senilai 64,712 μ g/ml. Hal tersebut diduga karena kandungan senyawa fitokimia yang terdapat didalamnya. Pada senyawa fitokimia yang telah didapatkan dari beberapa literasi, diketahui beberapa potensi farmakologi sebagai anti-diabetes dengan aktivitasnya menghambat kerja enzim α -glukosidase. Mekanisme dari berbagai senyawa fitokimia dalam berperan sebagai inhibitor enzim α -

glukosidase memiliki mekanisme yang berbeda. Namun, terdapat beberapa jenis senyawa fitokimia yang cenderung tidak menghambat enzim α -glukosidase namun menghambat enzim yang lain yang berperan pula dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah seperti senyawa alkaloid.



SUMMARY

AINUN SALMAWATI MUFIDA. Potential Phytochemical Compounds of *Spirulina platensis* As Inhibitors of α -glucosidase in type 2 diabetes mellitus sufferers (under the guidance of **Dr. Ir. Anies Chamidah, MP**)

Diabetes mellitus is one of the dominant diseases in developing countries. Diabetes itself is divided into two types, namely diabetes mellitus type 1 and diabetes type 2. The difference between types 1 and 2 diabetes can be seen from several aspects, namely the age of the patient, weight characteristics and even healing therapy. One of the efforts that need to be done in dealing with type 2 diabetes mellitus is by using pharmacological therapy, namely using α -glucosidase enzyme inhibitors with natural ingredients, namely *S. platensis*.

S. platensis is a type of microalgae that has active phytochemical compounds. Specifically exploring the potential of these phytochemical active compounds to see anti-diabetes in them. In 2 diabetes diseases, which plays a role in increasing blood sugar is the enzyme α -glucosidase. Therefore, a literature study was conducted to find the potential of phytochemical compounds in *S. platensis* in their role as α -glucosidase inhibitors.

The method used in this literature review is to compare the differences in type 1 DM and type 2 DM, compare the IC50 values of various natural materials with *S. platensis* and summarize the potential of phytochemical compounds contained by *S. platensis*. The review steps taken are problem identification, literature determination, problem identification, selection of relevant literature with the various keywords used, problem preparation, writing a review and finally concluding the written review.

Based on the review that has been written, the results obtained are patients with type 1 diabetes tend to be young, while type 2 diabetes mellitus patients are generally aged 40 years and over. Body weight in DM 1 sufferers tends to have a thin body while type 2 DM tends to be obese. The dominant number of diabetics is type 2 diabetes which is caused by unhealthy lifestyle and eating. As for the IC50 values from several that have been compared, the IC50 values in *S. platensis* are lower than those of other natural materials. The IC50 value of *S. platensis* was 64,712 $\mu\text{g} / \text{ml}$. This is thought to be the phytochemical content contained therein. The phytochemical content in *S. platensis* contains tannins, flavonoids, steroids, glycosides, alkaloids and saponins. In phytochemical compounds that have been obtained from several literacy, it is known that several pharmacological potentials as anti-diabetes with their activity inhibits the action of the α -glucosidase enzyme. The mechanism of various phytochemical compounds in acting as inhibitors of the α -glucosidase enzyme has a different mechanism. However, there are several types of phytochemical

compounds that tend not to inhibit the α -glucosidase enzyme, but instead use other enzymes that also play a role in lowering glucose levels in the blood like alkaloid.



KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan laporan

Skripsi dengan judul “Studi Pustaka: Potensi Senyawa Fitokimia *Spirulina platensis* Sebagai Inhibitor α -Glukosidase Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2” sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar sarjana kelautan di Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini belum sempurna, baik dari segi materi ataupun penyajiannya. Saran dan kritik yang membangun sangat diharapkan dalam penyempurnaan tugas akhir ini.

Terakhir penulis berharap, semoga tugas akhir ini dapat memberikan hal yang bermanfaat dan menambah wawasan bagi pembaca dan khususnya bagi penulis juga.

Malang, 8 Juli 2021

Ainun Salmawati Mufida
NIM. 165080307111020

DAFTAR ISI

Halaman

PERNYATAAN ORISINALITAS..... i

IDENTITAS TIM PENGUJI..... ii

UCAPAN TERIMA KASIH..... iii

RINGKASAN..... iv

SUMMARY..... vi

KATA PENGANTAR..... viii

DAFTAR ISI..... ix

DAFTAR TABEL..... xi

DAFTAR GAMBAR..... xii

BAB I. PENDAHULUAN..... 13

1.1 Latar Belakang..... 13

1.2 Tujuan..... 15

BAB II. METODE..... 16

2.1 Studi Pustaka..... 16

2.2 Metode Pencarian Sumber Pustaka..... 17

2.3 Metode Penulisan Studi Pustaka..... 17

BAB III. HASIL STUDI PUSTAKA..... 18

3.1 Diabetes Melitus..... 18

3.1.1 Definisi Diabetes Melitus..... 18

3.1.2 Penyebab Diabetes Melitus..... 19

3.1.3 Perbedaan Diabetes Melitus Tipe 1 dan 2..... 22

3.2 *Spirulina platensis*..... 24

3.2.1 Klasifikasi dan Morfologi..... 24

3.2.2 Senyawa fitokimia *S. platensis*..... 25

3.3 Enzim α -glukosidase..... 26

3.4 Inhibisi enzim α -glukosidase..... 28

3.5 Mekanisme inhibisi α -glukosidase oleh senyawa fitokimia..... 32

3.5.1 Alkaloid..... 32

3.5.2 Saponin..... 34

3.5.3 Tanin..... 35

3.5.4 Flavonoid..... 36

BAB IV. PENUTUP..... 39

4.1 Kesimpulan.....	39
4.2 Saran.....	39

DAFTAR PUSTAKA.....	40
----------------------------	-----------



DAFTAR TABEL

Tabel

Halaman

Tabel 1. Kata kunci pencarian jurnal	17
Tabel 2. Skrining fitokimia <i>S. platensis</i>	26
Tabel 4. Nilai IC ₅₀ berbagai sampel	30
Tabel 5. Mekanisme flavonoid mengurangi kadar gula darah	38



DAFTAR GAMBAR

Gambar

Halaman

Gambar 1. Langkah pembuatan studi pustaka.....	16
Gambar 2. Penyebab diabetes melitus secara umum.....	19
Gambar 3. Penyebab diabetes melitus tipe 2	21
Gambar 4. <i>S. platensis</i> : (a) Mikroskop ; (b) mikrograf elektron.....	25
Gambar 5. Mekanisme kerja α -glukosidase	27
Gambar 6. Mekanisme inhibitor α -glukosidase dengan reaksi pNPG.....	29
Gambar 7. Struktur kalistegin	33
Gambar 8. Struktur saponin	34
Gambar 9. Struktur Tanin	36
Gambar 10. Struktur Flavonoid.....	37



BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit yang banyak diderita oleh warga negara berkembang salah satunya adalah Indonesia, dengan prevalensi pasien pengidap diabetes di Indonesia mencapai 6,2%, yang dapat diartikan sekitar 10,8 juta penderita per tahun 2020 (Kemenkes RI, 2020). Diabetes melitus adalah penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan metabolisme tubuh yang menyebabkan peningkatan gula darah (Elya *et al.*, 2015). Diabetes sendiri dibagi menjadi dua jenis yaitu DM tipe 1 dan tipe 2. Perbedaannya adalah DM tipe 1 dikarenakan masalah fungsi organ pankreas tidak dapat menghasilkan insulin, sedangkan DM tipe 2 dikarenakan masalah jumlah insulin yang kurang dan bukan dikarenakan pankreas tidak bisa berfungsi baik (Nugoho, 2012). Jumlah penderita diabetes yang dominan adalah diabetes tipe 2 yang disebabkan pola hidup dan makan yang tidak sehat (Lam *et al.*, 2018).

Upaya yang perlu dilakukan dalam mengatasi diabetes melitus tipe 2 dapat dengan terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non-farmakologi adalah dengan menerapkan diet ketat pengurangan gula dalam kehidupan sehari-hari, sedangkan terapi farmakologi adalah mengonsumsi obat-obatan anti-diabetes (Fristina, 2020). Salah satu obat yang dikonsumsi penderita diabetes mellitus tipe 2 adalah akarbosa (Yuniarto & Selifiana, 2018). Manfaat dalam mengonsumsi akarbosa adalah menghambat kerja enzim α -glukosidase (inhibitor α -glukosidase) (Budianto & Hairullah, 2018), enzim yang mempunyai peran dalam penurunan gula darah pada tubuh manusia (Nakhaee, 2013). Penggunaan akarbosa secara terus menerus sangat berbahaya bagi tubuh karena menyebabkan efek samping, untuk itu diperlukan eksplorasi bahan alami

untuk terapi alternatif penderita diabetes tipe 2 yang meminimalisir efek samping yang akan didapatkan oleh konsumen/penderita diabetes. Salah satu bahan alam yang mempunyai potensi sebagai inhibitor α -glukosidase adalah *Spirulina platensis* (Bachtiar, 2011).

S. platensis merupakan salah satu mikroalga hijau biru, multiselular dan berbentuk spiral yang dapat tumbuh pada perairan laut maupun tawar. Alga hijau biru ini telah digunakan sebagai suplemen makanan di beberapa negara karena memiliki kandungan fitonutrien yang cukup lengkap. *S. platensis* juga mengandung pigmen hijau (klorofil) dan karotenoid serta senyawa fenolik dan flavonoid, yang dapat berfungsi sebagai antioksidan alami (Anam *et al.*, 2014).

Mikroalga hijau biru kaya akan protein telah menunjukkan berbagai bioaktivitas, termasuk antioksidan, antihipertensi, imunomodulator, antikanker dan aktivitas antiobesitas. Protein dari mikroalga *S. platensis* telah menunjukkan aktivitas anti-diabetes (Fan *et al.*, 2018). Selain itu, pigmen fikosianin turunan *S. platensis* dapat mengobati diabetes mellitus pada tikus yang diinduksi aloksan. Seperti yg dilaporkan Hu *et al.*, (2019) bahwa fikosianin *S. platensis* dapat mengaktifkan jalur pensinyalan insulin dan ekspresi glukokinase (hati dan pankreas) pada tikus diabetes. Pada penelitian Yasir *et al.*, (2012) *S. platensis* memiliki kemampuan antioksidan tinggi (20 kali lebih besar dari vitamin C) dan memiliki kemampuan mengikat radikal bebas. Lebih lanjut Yasir *et al.*, (2012) menyatakan efek antidiabetes disebabkan senyawa antioksidannya mampu menghambat kerusakan sel beta pankreas sedangkan Eryuda *et al.*, (2016) menegaskan, antioksidan dapat mengikat radikal bebas, sehingga dapat mengurangi resistensi insulin.

Ekspresi enzim α -glukosidase secara berlebihan dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Apabila gula dara meningkat, maka akan mendorong insulin untuk bekerja secara terus-menerus menyeimbangkan kadar

gula dalam darah (Nasution *et al.*, 2013). Penelitian Yasir *et al.*, (2012) *S. platensis* mengandung banyak senyawa pigmen hijau (klorofil), karotenoid serta senyawa fenolik dan flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antioksidan alami. Maka dari itu, perlu dilakukan praduga atau pengumpulan studi pustaka mengenai kandungan senyawa fitokimia apa saja yang mampu berperan sebagai inhibitor enzim α -glukosidase dan seberapa besar potensi *S. platensis* sebagai spesifik inhibitor enzim α -glukosidase.

1.2 Tujuan

Tujuan dari penulisan review artikel ini adalah :

1. Mengetahui mekanisme inhibitor enzim α -glukosidase dalam penanganan penyakit diabetes melitus.
2. Mengetahui potensi senyawa fitokimia *S. platensis* sebagai inhibitor enzim α -glukosidase.
3. Mengetahui mekanisme senyawa fitokimia *S. platensis* dalam menghambat enzim α -glukosidase.

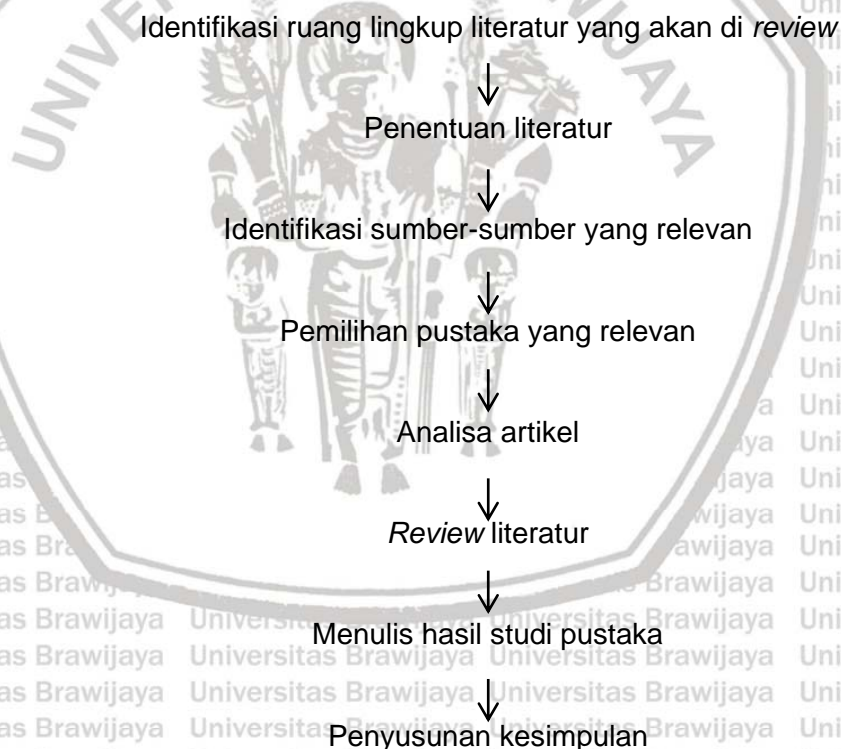
1.3 Manfaat

Review penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu referensi media informasi mengenai kandungan fitokimia di dalam *S. platensis* yang mempunyai kemampuan farmakologi sebagai antidiabetes.

BAB II. METODE

2.1 Studi Pustaka

Studi pustaka merupakan sebuah metode yang sistematis, eksplisit dan reproduibel guna melakukan identifikasi, evaluasi dan sistesis terhadap karya-karya hasil penelitian dan hasil pemikiran yang sudah dihasilkan oleh para peneliti dan praktisi. Menulis studi pustaka memiliki beberapa tahapan atau langkah. Amin dan Ramdhani (2014), membagi tahapan menulis studi pustaka menjadi lima yang dijelaskan pada Gambar 1.



Gambar 1. Langkah pembuatan studi pustaka

2.2 Metode Pencarian Sumber Pustaka

Sumber pustaka yang dianalisis berasal dari beberapa mesin pencari dan database utama dengan beberapa kata kunci. Database yang digunakan adalah Google scholar, Elsevier Science Direct, Proquest, Neliti, ResearchGate. Hasil dari pencarian tersebut kemudian di batasi hanya untuk penelitian pada tahun 2010 keatas disesuaikan dengan peraturan penulisan Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya. Kata kunci beserta database yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kata kunci pencarian jurnal

No	Kata kunci	Database/Search Engine
1	<i>S. platensis</i>	Science Direct, Proquest, Research Gate
2	Mikroalgae spirulina	
3	Antidiabetic	
4	α -glukosidase enzyme	
5	Enzim α -glukosidase	Google Scholar, Neliti, Portal Garuda, SINTA, Researc Gate
6	<i>S. platensis</i>	
7	Fitokimia	
8	Antidiabetes	

2.3 Metode Penulisan Studi Pustaka

Pembuatan studi pustaka ini menggunakan metode deskriptif kepustakaan, yang dibagi menjadi beberapa poin penting dalam penulisannya yaitu:

1. Eksplorasi mengenai penyebab penyakit DM
2. Mengumpulkan literasi mengenai kandungan fitokimia *S. platensis*
3. Membandingkan potensi senyawa fitokimia pada *S. platensis* dengan fitokimia bahan alami lain.
4. Mekanisme inhibisi enzim α -glukosidase

BAB III. HASIL STUDI PUSTAKA

3.1 Diabetes Melitus

3.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit dengan karakteristik kandungan gula darah yang tinggi pada manusia. Tingginya kadar gula darah pada penderita diabetes dikarenakan tidak normalnya kerja insulin pada tubuh (Hartanti, 2013).

Penyakit diabetes merupakan penyakit yang bersifat kronik, yang dapat muncul dan terus berkembang (Damono, 2013). Pada sebagian kasus disertai dengan adanya komplikasi pada organ-organ tubuh penderita seperti pada mata (retinopati), infeksi otak bahkan jantung, apabila sudah terdapat komplikasi akan sulit diobati, fatalnya dapat terjadi pembusukan pada anggota tubuh yang berimbas amputasi (Noviyanti *et al.*, 2015).

Keluhan para penyandang diabetes ditandai dari beberapa hal. Ciri-ciri diagnonisnya adalah polyuria, polifagia, polydipsia serta penurunan berat badan secara drastis (Hartanti, 2015). Keluhan lain yang dirasakan oleh penyandang diabetes adalah lemah, mata terasa kabur, gatal-gatal pada badan, disfungsi ereksi pada pria dan gatal kelamin pada wanita (Fatimah, 2015). Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada pasien yang telah melakukan puasa menunjukkan nilai >126 mg/dL juga dapat menjadi acuan diagnosis penderita diabetes mellitus (Binfar Alkes., 2005).

Gejala dari diabetes sendiri dibagi menjadi 2 jenis yaitu gejala akut dan gejala kronik. Gejala adanya diabetes mellitus terdiri dari gejala klinis yaitu poliuria atau sering kencing pada saat malam hari, terus-menerus merasa haus (polidepsia) dan mudah lapar (polifagia) (Sihombing, 2013). Apabila hal tersebut sudah terindikasi dan tidak cepat diobati, maka akan terjadi penurunan berat

3.1.2 Penyebab Diabetes Melitus

```
graph TD; A[Factors that affect insulin secretion and action] --> B[Positive risk profile]; A --> C[Negative risk profile]; B --> D[Normoglycaemia]; C --> E["β-cell dysfunction and insulin resistance"]; E --> F["Insulin-mediated glucose production ↑"]; E --> G["Insulin-mediated glucose uptake ↓"]; E --> H["Insulin-mediated glucose uptake ↓"]; F --> I[Liver]; G --> J[Adipose tissue]; H --> K[Skeletal muscle]; I --> L[Hyperglycaemia]; J --> L; K --> L;
```

Factors that affect insulin secretion and action

- Body weight
- Level of physical activity
- Smoking
- Heavy alcohol consumption
- Genetic predisposition
- Gene-environment interaction
- Epigenetics
- Gestational diabetes mellitus

Positive risk profile

Normoglycaemia

Negative risk profile

β-cell dysfunction and insulin resistance

Insulin-mediated glucose production ↑

Insulin-mediated glucose uptake ↓

Insulin-mediated glucose uptake ↓

Liver

Adipose tissue

Skeletal muscle

Hyperglycaemia

Gambar 2. Penyebab diabetes melitus secara umum

Berdasarkan Gambar 2. dapat dilihat bahwa faktor utama penyebab diabetes melitus secara umum adalah terhambatnya sekresi dan aktivitas insulin dalam tubuh. Sekresi insulin dari sel β pankreas dapat mengurangi produksi glukosa oleh hati dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot rangka dan jaringan adiposa. Setelah terjadinya disfungsi sel β di pankreas atau resistensi insulin di hati, terjadi pengembangan hiperglikemia di otot rangka atau jaringan adiposa. Hal ini menyebabkan jumlah glukosa yang berlebihan beredar di darah (Ozougwu *et al.*, 2013). Faktor-faktor yang menyebabkan terhambatnya sekresi dan aktivitas insulin secara umum menurut Zheng *et al.* (2017) yaitu :

1. Berat badan

Obesitas adalah resiko terkuat penyebab diabetes melitus tipe 2. Obesitas merupakan kondisi dimana kelebihan lemak dalam tubuh. Hal ini dikaitkan dengan banyak kelainan metabolisme yang menyebabkan resistensi insulin.

2. Aktivitas fisik

Peningkatan aktivitas fisik merupakan hal yang penting untuk pencegahan diabetes melitus tipe 2. Latihan aerobik maupun latihan ketahanan secara mandiri memiliki efek menguntungkan untuk mencegah diabetes melitus.

3. Merokok

Perokok lebih cenderung memiliki penumpukan lemak sentral daripada non-perokok, dan merokok diketahui menyebabkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin.

4. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol dalam jumlah sedang telah dikaitkan dengan penurunan resiko diabetes menurut survey di beberapa negara.

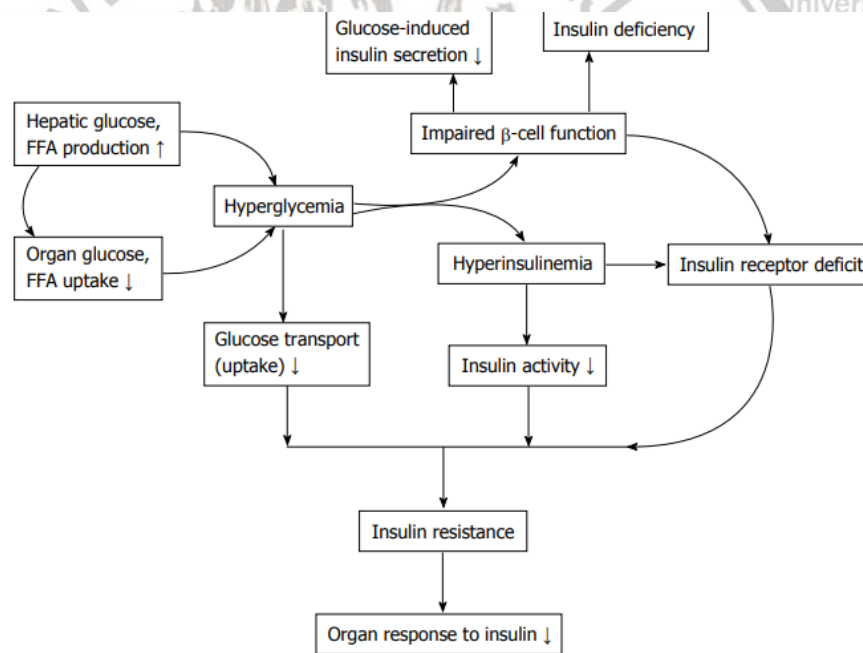
5. Kecenderungan genetik

Seseorang yang memiliki keturunan dengan riwayat diabetes dapat meningkatkan resiko terkena diabetes. Namun, latar belakang genetik juga mempengaruhi respon individu terhadap intervensi gaya hidup.

6. Diabetes Gestational.

Diabetes gestational adalah diabetes yang terjadi karena kehamilan. Ini hanya terjadi selama proses kehamilan hingga melahirkan.

Faktor yang telah disebutkan dapat mengarah pada dampak negatif pada tubuh yang menyebabkan hiperglikemia sehingga berakibat terjadinya disfungsi sel β dan resistensi insulin (Anam *et al.*, 2015). Ditinjau dari perspektif biokimia menurut Tangvarasittichai (2015), penyebab diabetes melitus tipe 2 dapat dilihat pada Gambar 3.



Sumber: Tangvarasittichai, 2015

Gambar 3. Penyebab diabetes melitus tipe 2

Berdasarkan Gambar 3. diatas dapat kita lihat bahwa peningkatan kadar glukosa dalam tubuh dan gangguan penyerapan asam lemak bebas

menyebabkan kondisi yang disebut hiperglikemia. Hiperglikemia (kadar glukosa terlalu tinggi dalam darah) menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia dan disfungsi sel β . Hiperinsulinemia adalah peningkatan kadar insulin dalam darah sehingga aktivitasnya mengalami penurunan karena tidak dapat digunakan lagi, dan mendorong tubuh untuk memproduksi glukosa secara terus menerus (Olokoba *et al.*, 2014). Disfungsi sel β pada pankreas mengakibatkan penurunan sekresi insulin sehingga terjadi penumpukan gula dalam darah (DeFronzo *et al.*, 2015). Disfungsi sel β pada pankreas dan hiperinsulinemia menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin adalah kondisi ketika sel-sel tubuh tidak dapat menggunakan gula darah dengan baik karena terganggunya respon sel tubuh terhadap insulin (Barry, 2003). Resistensi insulin memiliki beragam akibat fungsional di berbagai jaringan yang menjadi target insulin. Sel-sel tubuh tidak dapat menyerap gula darah (glukosa) untuk diproses menjadi energi. Resistensi insulin menyebabkan respon tubuh tidak normal terhadap insulin sehingga menyebabkan diabetes melitus tipe 2 (Petersen *et al.*, 2018).

3.1.3 Perbedaan Diabetes Melitus Tipe 1 dan 2

Diabetes mellitus mempunyai 2 jenis yaitu diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Keduanya memiliki berbagai perbedaan pada beberapa aspek yang dapat dijelaskan pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan diabetes tipe 1 dan tipe 2

Aspek	Diabetes tipe 1	Diabetes tipe 2
Umur	Penderita umumnya berusia muda	Penderita umumnya berusia lebih dari 40 tahun
Karakteristik berat badan	Penderita memiliki badan yang kurus	Penderita memiliki badan yang gemuk
Insulin plasma	Rendah atau tidak terdapat	Jarang terjadi
Respon terhadap obat hiperglikemia oral	Tidak ada respon	Responsif
Terapi penyembuhan	Insulin selalu diperlukan	Diet, olahraga, obat hiperglikemia
Keadaan ketosis	Sering atau sangat mudah mengalami ketosis(koma)	Jarang terdapat ketosis (koma)
Asal	Kerusakan pada sel pembuat insulin	Kurangnya produksi insulin oleh sel beta pada keadaan resistensi insulin
Etiologi	Destruksi sel beta yang menjurus defisiensi insulin secara absolut	Keadaan yang bervariasi mulai dari dominan resistensi insulin relative sampai efek sekresi insulin yang disertai dengan resistensi insulin

Sumber: Conti *et al.*, 2017

Berdasarkan Tabel 3. diatas dijelaskan bahwa untuk penanggulangan agar tidak terus terjadi peningkatan gula darah, tipe diabetes yang dapat diolah dari segi konsumsi adalah diabetes tipe 2 (Arisman, 2010). Diabetes tipe 2 adalah penyakit multifaktorial dengan komponen genetik dan lingkungan yang sama kuat dalam proses timbulnya penyakit tersebut (Betteng *et al.*, 2014). Pemahaman penderita diabetes tentang diabetes yang diidapnya perlu adanya pengetahuan agar tepat dalam pengobatan dan terapi yang dilakukan. Salah satunya adalah penderita diberikan pemahaman mengenai diabetes dengan hipertensi, dislipidemia diabetik, diabetes dengan obesitas serta nefropati diabetik (Kaveeshwar dan Cornwall, 2014).

3.2 *Spirulina platensis*

3.2.1 Klasifikasi dan Morfologi

S. platensis termasuk dalam kategori mikroalga. *S. platensis* berbentuk spiral dan berwarna hijau tua. Walaupun terlihat berwarna hijau tua, *S. platensis* memiliki kandungan zat berwarna hijau kebiruan (*blue-green algae*) (Anam *et al.*, 2014). *S. platensis* berbentuk filamen multiseluler yang tersusun atas sel-sel berbentuk silindris tanpa sekat pemisah (septa) dan tidak bercabang dengan trikhoma berbentuk heliks (berpilin). Fungsi filamen pada *S. platensis* adalah sebagai alat gerak. Secara taksonomi, kasifikasi *S. platensis* menurut Kabinawa (2006) adalah sebagai berikut:

Divisi : Cyanophyta

Kelas : Cyanophyceae

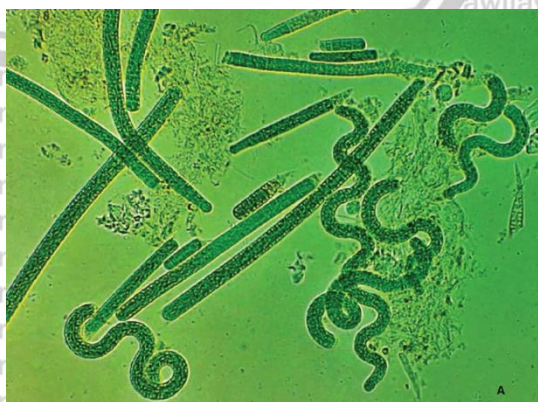
Ordo : Nostocales

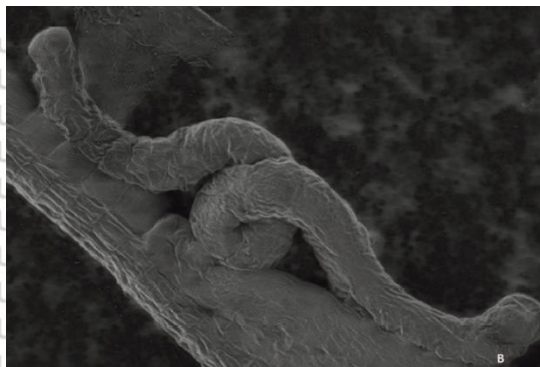
Famili : Oscillatoriaceae

Genus : *Spirulina*

Spesies: *S. platensis*

Morfologi *S. platensis* secara lebih detail dapat dilihat pada Gambar 4.





Sumber : Seyidoglu *et al.*, 2017

Gambar 4. *S. platensis* : (a) Mikroskop ; (b) mikrograf elektron

S. platensis adalah salah satu jenis mikroalga yang banyak dimanfaatkan diberbagai bidang. Pemanfaatan tersebut biasanya dalam bidang pangan dan sumber pewarna di Indonesia (Belay, 2008). Kemampuan bertahan hidup *S. platensis* cukup baik karena mudah beradaptasi pada lingkungan. Walaupun memiliki kemampuan adaptasi lingkungan yang baik, *S. platensis* memiliki kondisi optimum dimana dapat tumbuh dan berkembang secara baik. Menurut Bachtiar (2011) *S. platensis* dapat tumbuh secara alamiah pada air danau yang memiliki pH air 7-13 dan suhu optimum yang dibutuhkan *S. platensis* dalam kisaran 32-35°C.

3.2.2 Senyawa fitokimia *S. platensis*

Senyawa fitokimia adalah senyawa yang dapat diidentifikasi melalui skrining fitokimia. Skrining fitokimia merupakan salah satu pengujian kualitatif yang digunakan untuk mengetahui kandungan senyawa aktif dalam suatu tumbuhan yang memberikan efek untuk tumbuhan itu sendiri bahkan untuk farmakologi yang diperoleh dengan menggunakan metode ekstraksi (Prayoga *et al.*, 2019). Faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi senyawa fitokimia pada tanaman adalah bagian tanaman yang digunakan untuk pembuatan ekstrak, pengukuran material, suhu ekstraksi, metode, lama waktu (durasi), pelarut yang digunakan meliputi konsentrasi dan jenis yang digunakan (Rahayu *et al.*, 2012).

Jenis pelarut polar yang digunakan dalam proses ekstraksi harus sama atau sangat dekat dengan polaritas bahan aktif agar ekstraksi terjadi secara efisien (Kumoro, 2015). Menurut Mottaleb dan Sarker (2012) menjelaskan bahwa prinsip *like dissolves like* yaitu suatu pelarut akan cenderung melarutkan senyawa yang mempunyai tingkat kepolaran yang sama.

Skrining fitokimia *S. platensis* telah banyak dilakukan oleh peneliti pendahulu. Kandungan senyawa aktif fitokimia pada *S. platensis* berdasarkan skrining fitokimia menurut Anam *et al.* (2014) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Skrining fitokimia *S. platensis*

No.	Kandungan fitokimia <i>S. platensis</i>	Positif/Negatif
1.	Flavonoid	+++
2.	Alkaloid	+
3.	Saponin	++
4.	Tanin	+

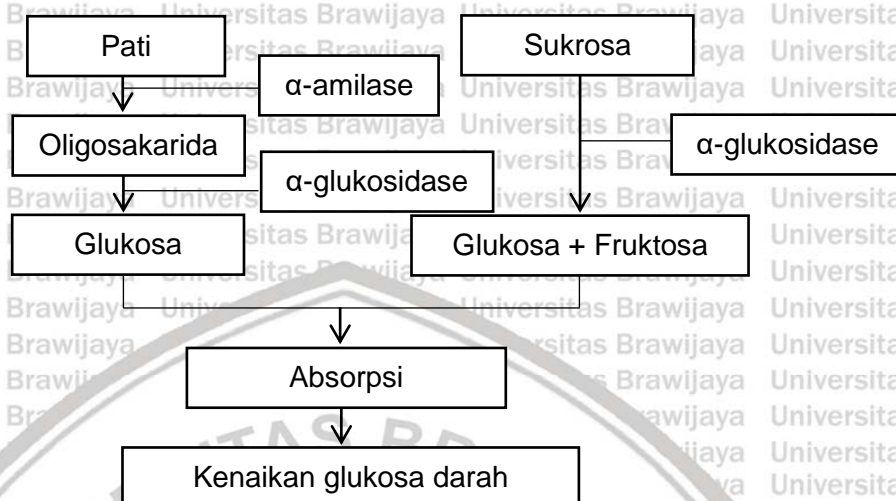
Sumber : Anam *et al.*, 2014

Berdasarkan Tabel 4. dapat dilihat bahwa senyawa aktif fitokimia pada *S. platensis* yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Potensi senyawa fitokimia tersebut bagi kesehatan salah satunya yaitu anti diabetes. Senyawa alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin cukup berpengaruh terhadap aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase terutama flavonoid (Ginter & Sinko, 2013).

3.3 Enzim α -glukosidase

Enzim α -glukosidase atau α -D-glukosidase adalah enzim yang bekerja di sel usus mamalia yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa pada saluran pencernaan. Enzim α -glukosidase merupakan enzim yang terdapat pada proses akhir penguraian pati / karbohidrat yang masuk dalam tubuh (Jhong *et al.*, 2015). Enzim α -amilase berhubungan dengan pemecahan karbohidrat rantai panjang, sedangkan α -glukosidase dikaitkan dengan pemecahan pati dan disakarida menjadi glukosa monosakarida (Hedrington *et al.*, 2019).

Mekanisme kerja enzim α -glukosidase dalam pemecahan pati dan sukrosa dapat dilihat pada Gambar 5.



Sumber : Hikmah, 2015

Gambar 5. Mekanisme kerja α -glukosidase

Berdasarkan Gambar 4. dapat kita lihat bahwa enzim α -glukosidase berperan dalam tahap perubahan oligosakarida menjadi glukosa. Proses pencernaan karbohidrat menyebabkan pankreas melepas enzim α -glukosidase ke dalam usus yang akan mencerna karbohidrat menjadi oligosakarida (Arif, 2011). Oligosakarida tersebut kemudian akan diubah lagi menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase yang dikeluarkan oleh sel-sel usus halus yang kemudian akan diserap ke dalam tubuh akan dipecah oleh enzim pencernaan yaitu α -amilase yang terdapat pada pankreas dan α -glukosidase yang terdapat pada usus (Usman *et al.*, 2019). Enzim α -glukosidase dapat mengkatalis pemotongan ikatan glikosidik pada oligosakarida. Beberapa α -glukosidase yang bekerja dalam pemotongan ikatan glikosidik bergantung pada jumlah, posisi, atau konfigurasi grup hidroksil di dalam molekul gula (Leahy, 2005; Petersen *et al.*, 2018). Aktivitas glukosidase merupakan hal yang fundamental bagi beberapa proses

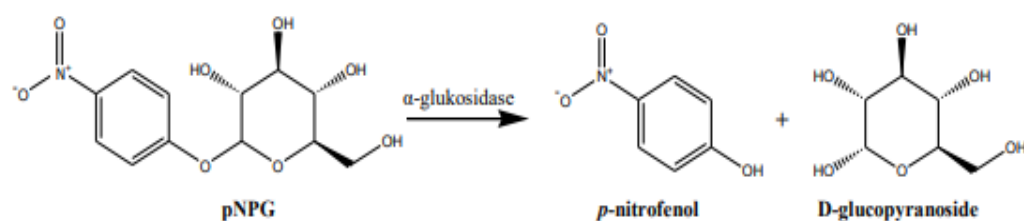
seperti degradasi polisakarida menjadi unit mono-sakarida agar dapat diserap dan digunakan oleh organisme. Oleh karena itu, penghambatan kerja α -glukosidase dapat membantu mengatasi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus tipe 2 karena jumlah monosakarida yang diserap oleh usus menjadi berkurang (Febrinda *et al.*, 2013).

3.4 Inhibisi enzim α -glukosidase

Inhibisi α -glukosidase merupakan kegiatan menghambat kerja enzim α -glukosidase dengan menggunakan zat antidiabetik yang disebut inhibitor α -glukosidase (*Alpha Glucosidase Inhibitor / AGI*). Polisakarida kompleks akan dihidrolisis oleh enzim amilase menjadi dekstrin dan dihidrolisis lebih lanjut menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase sebelum memasuki sirkulasi darah melalui penyerapan epitelium (Hedrington *et al.*, 2019). Inhibitor α -glukosidase adalah zat anti-diabetes oral yang digunakan untuk mengendalikan pencernaan karbohidrat yang diubah menjadi gula sederhana dan diserap oleh usus dengan menghambat aktivitas enzim α -glukosidase yang mengubah karbohidrat menjadi gula sederhana. Inhibitor α -glukosidase memiliki afinitas 10.000-100.000 kali lebih baik daripada pengikat karbohidrat dari oligosakarida dan polisakarida (Ginter dan Sinko, 2013).

Pengujian aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase bertujuan untuk mengetahui potensi zat / agen tersebut dalam menghambat kerja enzim α -glukosidase. Menurut penelitian dari Gheda, *et al.* (2021), uji aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase pada *S. platensis* dilakukan dengan cara 100 μ L 1,0 U/mL α -glukosidase dipreinkubasi dengan 50 μ L ekstrak *S. platensis* dengan pelarut yang berbeda (aseton, metanol, etanol dan air). Setelah diinkubasi, ekstrak selama 10 menit. Kemudian, 50 μ L 3.0mM p-nitrofenil glucopyranoside (pNPG) sebagai substrat terlarut ditambahkan dalam buffer fosfat 20 mM (pH 6,9) untuk memulai

reaksi. Campurkan reaksi tersisa pada suhu 37 °C selama 20 menit, kemudian reaksi dihentikan dengan menambahkan 2mL 0,1M Na₂CO₃. Aktivitas enzim α-glukosidase dipantau dengan mengukur pelepasan p-nitrophenol berwarna kuning dari pNPG yang terlihat pada Spektrofotometer UV dengan panjang gelombang sebesar 405 nm. Mekanisme penghambatan enzim α-glukosidase dapat dilihat pada Gambar 6.



Sumber : Guo *et al.*, 2010

Gambar 6. Mekanisme inhibitor α-glukosidase dengan reaksi pNPG

Hasil dari reaksi tersebut dinyatakan sebagai persentase penghambatan blanko kontrol yang disebut IC₅₀. Berdasarkan referensi Shai, *et al.* (2011), semakin rendah nilai IC₅₀ maka semakin tinggi aktivitas penghambatan / inhibisi α-glukosidase. Hasilnya dapat dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{Absorbansi Kontrol} - \text{Absorbansi Ekstrak}}{\text{Absorbansi Kontrol}} \times 100$$

Nilai IC₅₀ *S. platensis* dibandingkan dengan sumber inhibitor α-glukosidase dari alga coklat dan bahan alami non alga dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai IC₅₀ berbagai sampel

No.	Sampel	IC ₅₀ (µg/ml)	Referensi
1.	<i>Spirulina platensis</i>	64,712	Anam <i>et al.</i> , 2014
2.	<i>Fucus vesiculosus</i>	0,82	Gunathilaka <i>et al.</i> , 2020
4.	Daun benalu cengkeh	129,7	Fitrilia <i>et al.</i> , 2015
5.	Daun sirih	84,63	Nair <i>et al.</i> , 2013
6.	Umbi bawang dayak	241	Febrinda <i>et al.</i> , 2013
7.	Rimpang bangle	98,31	Yuniarto & Selifiana, 2018
8.	Buah Okra	32,61	Riyanti <i>et al.</i> , 2018

Pada *Spirulina platensis* penelitian Anam *et al.* (2014) didapatkan nilai IC₅₀ sebesar 64,172. nilai IC₅₀ tersebut dikarenakan *Spirulina platensis* memiliki kandungan fitokimia flavonoid yang tinggi sehingga dapat menghambat aktivitas enzim α -glukosidase. Flavonoid memiliki gugus C-Aryl glucoside yang menghambat SGLT dengan mekanisme memutus ikatan glikosida pada SGLT (Washburn, 2009). Flavonoid jenis kalkon dianggap potensial sebagai antidiabetes karena efektif sebagai α -glukosidase yang berfungsi mengatur homeostasis gula (Hummel *et al.*, 2012)

Pada *Fucus vesiculosus* penelitian Gunathilaka *et al.* (2015) didapatkan nilai IC₅₀ sebesar 0,82 oleh sampel B yaitu *Fucus vesiculosus* dari species alga coklat. Nilai IC₅₀ tersebut jauh lebih rendah dibandingkan dengan nilai IC₅₀ *Spirulina platensis*. Hal ini dikarenakan *Fucus vesiculosus* memiliki kandungan flavonoid lebih tinggi. Kandungan flavonoid *Fucus vesiculosus* 8,2 mg sedangkan *Spirulina platensis* 4,6 mg. Menurut Shan *et al.* (2016), *Fucus vesiculosus* telah diketahui memiliki efek penghambatan α -glukosidase tertinggi dibandingkan dengan obat standar akarbosa. Pengurangan glukosa darah dan kadar hemoglobin terglikosilasi secara signifikan juga diamati pada tikus diabetes dengan pengobatan ekstrak *F. vesiculosus* dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada daun benalu cengkeh penelitian Fitrilia *et al.* (2015) didapatkan nilai IC_{50} sebesar 129,7. Nilai IC_{50} tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan nilai IC_{50} *Spirulina platensis*. Hal tersebut dikarenakan daun benalu memiliki kadar senyawa fenolik lebih rendah daripada *Spirulina platensis*. Senyawa fenolik sampel C sebesar 1,98 mg sedangkan pada *Spirulina platensis* yaitu 2,62 mg. Kemampuan sampel dalam menghambat enzim α -glukosidase disebabkan oleh adanya senyawa fenolik yang dapat membentuk ikatan dengan protein enzim. (Nagmoti dan Juvekar, 2013).

Pada daun sirih penelitian Nair *et al.* (2013) didapatkan nilai IC_{50} sebesar 84,63. Nilai IC_{50} tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan nilai IC_{50} *Spirulina platensis*. Hal tersebut dikarenakan kadar flavonoid *Spirulina platensis* lebih tinggi daripada kadar flavonoid pada sampel daun sirih. Flavonoid *Spirulina platensis* 4,6 mg sedangkan flavonoid daun sirih 3,1 mg. Flavonoid dapat aktif sebagai inhibitor α -glukosidase dengan salah satu fungsi katalisator mengikat hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa (gula sederhana) di dalam usus (Nasi *et al.*, 2015). Cara kerja mekanisme penghambatan/inhibisi dari senyawa aktif flavonoid terhadap enzim α -glukosidase adalah melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini yaitu menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa (Mataputun *et al.*, 2013).

Pada umbi bawang dayak penelitian Febrinda *et al.* (2013) didapatkan nilai IC_{50} sebesar 241. Nilai IC_{50} tersebut jauh lebih tinggi dibandingkan dengan nilai IC_{50} *Spirulina platensis*. Hal tersebut dikarenakan kadar flavonoid *Spirulina platensis* lebih tinggi daripada kadar flavonoid pada sampel umbi bawang dayak. Flavonoid *Spirulina platensis* 4,6 mg sedangkan flavonoid umbi bawang dayak 1,7 mg. Kemampuan aktivitas penghambatan atau inhibitor α -glukosidase pada bahan umbi bawang dayak juga dikarenakan kandungan senyawa fitokimia yang

didalamnya. Enzim α -glukosidase secara efektif dapat dihambat oleh senyawa fitokimia flavonol, leteolin, myricetin dan quercetin, dimana senyawa tersebut didapatkan dari ekstraksi umbi bawang dayak dengan menggunakan etanol (Lai *et al.*, 2012).

Pada rimpang bangle penelitian Yuniarto & Selifiana (2018) didapatkan nilai IC_{50} sebesar 241. Nilai IC_{50} tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan nilai IC_{50} *Spirulina platensis*. Hal tersebut dikarenakan perbedaan pelarut ekstraksi yang digunakan. Ekstrak rimpang bangle menggunakan methanol, sedangkan *Spirulina platensis* menggunakan etil asetat. Perbedaan pelarut dalam hal ini juga menentukan penarikan komponen kimiawi pada saat ekstraksi. ekstrak methanol dari rimpang bangle justru memiliki kemampuan yang kecil dalam menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase walaupun dengan metode ekstraksi yang sama, yaitu metode maserasi.

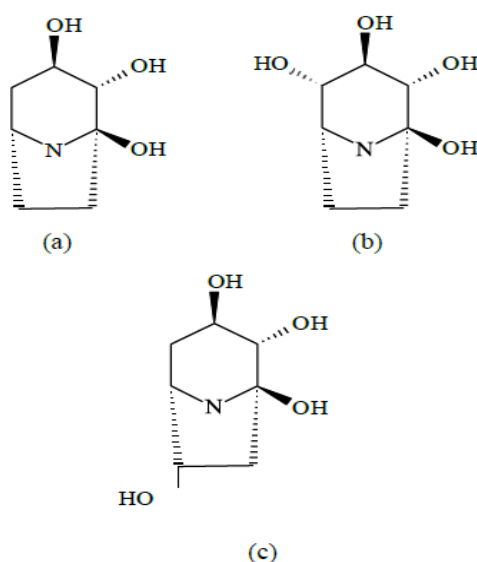
Pada buah Okra penelitian Riyanti *et al.* (2018), didapatkan nilai IC_{50} sebesar 240,53. Nilai IC_{50} tersebut jauh lebih rendah dibandingkan dengan nilai IC_{50} *Spirulina platensis*. Hal tersebut dikarenakan buah okra lebih kaya akan senyawa polifenol. Menurut Gates *et al.* (2013), senyawa flavonoid dan polifenol memiliki struktur kimia yang mirip dengan substrat glukosidase alami, sehingga diduga mekanisme penghambatannya adalah berupa penghambatan kompetitif, dimana senyawa inhibitor akan bersaing dengan substrat alami dalam menempati sisi aktif enzim.

3.5 Mekanisme inhibisi α -glukosidase oleh senyawa fitokimia

3.5.1 Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa dasar yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen dan biasanya sistem siklik. Alkaloid mengandung atom karbon,

hidrogen, dan nitrogen dan umumnya mengandung oksigen dalam kimia analitik yang disebut sebagai senyawa dengan gugus C, H, O, dan N. Alkaloid memiliki sifat basa yang berarti dapat mengganti basa mineral dalam mempertahankan kesetimbangan ion dalam tumbuhan (Ningrum *et al.*, 2016). Jenis alkaloid yang dapat menghambat kinerja enzim α -glukosidase yaitu alkaloid polihidroksi seperti kalistegin telah dilaporkan dapat digunakan sebagai inhibitor α -glukosidase (Pamungkas *et al.*, 2016). Struktur alkaloid polihidroksi kalistegin dapat dilihat pada Gambar 7.



Sumber : Pamungkas *et al.*, 2016

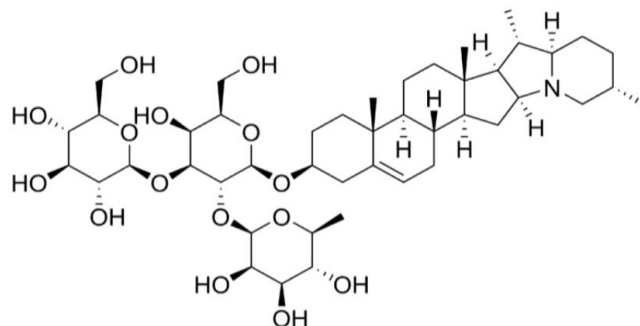
Gambar 7. Struktur kalistegin

Struktur alkaloid polihidroksi yang mirip dengan gula membuat mekanisme inhibisi terjadi secara "kompetitif". Fraksi alkaloid yang berwarna kuning pucat dapat berlomba dengan substrat (pNG) untuk berikatan dengan gugus aktif enzim α -glukosidase, namun setelah terikat tidak dapat diubah oleh enzim tersebut untuk membentuk produk (Ali *et al.*, 2014). Senyawa alkaloid dalam fraksi etanol dan fraksi tidak larut air bersifat sebagai antihiperglikemik

pada tikus. Enzim α -glukosidase inhibitor ini menghambat absorpsi glukosa pada usus halus sehingga terjadi hipoglikemia pada tikus (Jarald *et al.*, 2010).

3.5.2 Saponin

Senyawa fitokimia saponin adalah glikosida alami yang memiliki karakteristik surfaktan amfifilik dengan berat molekul yang besar (Windarrini *et al.*, 2013). Struktur molekulnya terdiri dari aglikon steroid atau triterpen yang disebut dengan sapogenin dan glikon yang mengandung satu atau lebih rantai gula (Sirohi *et al.*, 2014). Pada pengujian kandungan saponin akan terlihat dalam sampel apabila terbentuk sabun atau busa, jika lipid dipanaskan dalam alkali akan terlepas asam lemak dan gliserol. Alkali berikatan dengan ester dan asam lemak, akan membentuk sabun yang berbusa bila dikocok dengan air (Putri *et al.*, 2012). Struktur molekul saponin dapat dilihat pada Gambar 8.



Sumber : Minarno, 2016

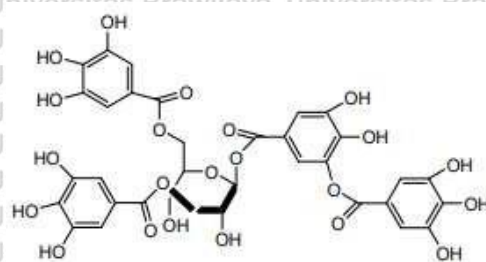
Gambar 8. Struktur saponin

Saponin terdiri dari Sapogenin yaitu bagian yang bebas dari Glikosida yang disebut juga "Aglycone". Sapogenin mengikat sakarida yang panjangnya bervariasi dari monosakarida hingga mencapai 11 unit monosakarida yang sering dijumpai adalah D-Glukosa dan D Galaktosa (2) (Lestari, 2016). Mekanisme penghambatan yang terjadi oleh senyawa saponin adalah mekanisme

"Kompetitif". Gugus aglycone saponin menyerupai gula sehingga dapat bersaing menggantikan substrat asli enzim α -glukosidase yaitu glukosa sehingga mengurangi kinerja enzim α -glukosidase untuk membentuk senyawa yang diinginkan oleh tubuh untuk diserap (Minarno, 2016). Saponin dapat meningkatkan permeabilitas dalam usus kecil sehingga meningkatkan uptake zat yang sesungguhnya kurang diserap serta menyebabkan fungsi normal usus berkurang (A'ayun, 2015). Peran saponin terhadap tata letak membran sel memiliki kemampuan inhibisi penyerapan molekul zat gizi yang kecil yang seharusnya cepat diserap, misalnya glukosa. Struktur membran sel yang terganggu diduga juga menimbulkan gangguan pada sistem transporter glukosa sehingga akan terjadi inhibisi/penghabatan penyerapan glukosa (Fiana & Oktaria, 2016).

3.5.3 Tanin

Tanin dapat didefinisikan sebagai senyawa polifenol dengan berat molekul yang sangat besar yaitu lebih dari 1000 g/mol serta dapat membentuk senyawa kompleks dengan protein. Struktur senyawa tannin terdiri dari cincin benzena (C₆) yang berikatan dengan gugus hidroksil (-OH) (Malangi et al., 2012). Pada pengujian tanin, hasil skrining fitokimia, *S. platensis* terdeteksi mengandung tanin yang ditandai dengan munculnya warna hijau kebiruan, pada *S. platensis* segar menunjukkan hasil positif dan pada dekokta menunjukkan hasil positif kuat. Hal ini sesuai dengan penelitian Marlinda et al. (2012). Struktur senyawa tanin dapat dilihat pada Gambar 9.



Sumber : Muccilli *et al.*, 2017

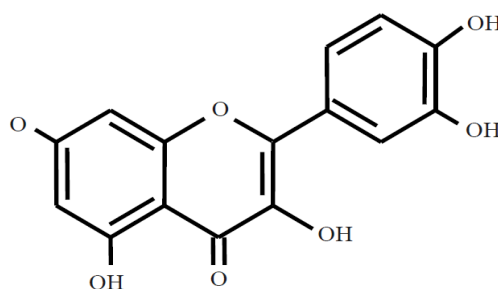
Gambar 9. Struktur Tanin

Kumari & Jain (2012) menjelaskan bahwa mekanisme tanin yang mempunyai peran dalam penurunan gula darah yaitu menghambat penyerapan glukosa di intestinal. Senyawa tanin bersifat astringen yang berkerja dalam membentuk lapisan dari protein selaput lendir yang melindungi usus sehingga dapat menghambat penyerapan glukosa. Selain itu menurut Lestari (2015) senyawa tanin juga menginduksi regenerasi sel β pancreas yang mempunyai efek pada sel adipose sehingga menguatkan aktifitas insulin pada tubuh. Menurut Li, *et al.* (2018), untuk aktivitas penghambatan α -glukosidase, memiliki perpotongan pada sumbu y yang menunjukkan jenis penghambat yang bersifat "kompetitif" pada α -glukosidase dengan nilai K_i 0,62 mmol/L. Hasil ini menunjukkan bahwa tanin adalah inhibitor ampuh untuk keduanya (α -amilase dan α -glukosidase).

3.5.4 Flavonoid

Salah satu senyawa fitokimia yakni flavonoid merupakan senyawa yang mempunyai gugus fenol yang lebih kompleks dengan derajat hidroksilasi yang lebih tinggi (Lantah *et al.*, 2017). Secara umum klasifikasi flavonoid terdiri dari flavon, flavonol, flavanol, flavanone, ansotianidin, dan kalkon. Klasifikasi flavonoid ini tergantung pada perbedaan substitusi

struktur flavonoid dan perbedaan ini menyebabkan aktivitas farmakologi yang beragam diantaranya adalah sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-diabetes, dan anti-bakteri (Alfaridz, 2016). Pada pengujian flavonoid, adanya senyawa flavonoid akan ditunjukkan dengan timbulnya warna jingga sampai merah (Hanani et al., 2005). Struktur kimia macam-macam flavonoid beragam yang dapat dilihat pada Gambar 10.



Sumber : Abdi, 2010

Gambar 10. Struktur Flavonoid

Flavonoid memiliki gugus C-Aryl glucoside yang menghambat SGLT dengan mekanisme memutus ikatan glikosida pada SGLT (Washburn, 2009).

Flavonoid jenis kalkon dianggap potensial sebagai antidiabetes karena efektif sebagai α -glukosidase yang berfungsi mengatur homeostasis gula (Hummel et al., 2012). Selain itu, flavonoid sangat potensial sebagai anti-diabetes karena dapat menstimulasi α -amilase dan α -glukosidase yang dapat memecah karbohidrat (Brodowska, 2017). Secara umum, flavonoid menstimulasi enzim yang terdapat pada tubuh manusia dengan mekanisme dapat dilihat pada Tabel

4.

Tabel 4. Mekanisme flavonoid mengurangi kadar gula darah

Simulasi Enzim	Mekanisme
α -glukosidase	Memecah karbohidrat, membantu penyerapan karbohidrat dan meningkatkan sensitifitas insulin
Aldose redustase	Memecah glukosa pada jalur <i>polyol</i>
PPAR-g	Membantu meregulasi asam lemak dan metabolisme glukosa

Sumber : Sangeetha *et al.*,2016)



BAB IV. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Inhibitor enzim α -glukosidase dapat mencegah dan mengobati penyakit diabetes melitus dengan cara menghambat kerja enzim α -glukosidase (enzim yang memecah karbohidrat menjadi glukosa) sehingga mengurangi terbentuknya glukosa dalam darah. *S. platensis* mengandung senyawa fitokimia yaitu alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Alkaloid dapat berperan sebagai antihiperglikemik yang dapat membantu penanganan diabetes melitus. Saponin dapat meningkatkan permeabilitas dalam usus kecil sehingga mengganggu penyerapan molekul glukosa. Tanin dapat menginduksi regenerasi sel β pankreas yang mempunyai efek pada sel adipose sehingga menguatkan aktifitas insulin dan kadar gula pada tubuh menjadi seimbang. Flavonoid memiliki gugus *C-Aryl glucoside* yang menghambat SGLT dengan mekanisme memutus ikatan glikosida sehingga mengatur homeostasis gula dalam darah. Senyawa fitokimia dapat menghambat aktivitas enzim α -glukosidase secara kompetitif.

4.2 Saran

Untuk pembuatan literatur review selanjutnya dapat dilakukan pengkajian aktivitas inhibisi α -glukosidase secara lebih rinci agar mengetahui reaksi dari setiap senyawa fitokimia terhadap enzim α -glukosidase.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Adel, E., Saleh, M. M., & Salman, J. M. (2019). Production of photosynthesis pigments by *S. platensis* under different NaCl concentrations. *Plant Archives*. **19**(2), 3254-3258.
- Afifah A (2017). Potensi biomassa, pigmen fikosianin, dan ekopolisakarida dari *S. platensis* sebagai inhibitor α -glukosidase. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
- Afriani., S, Uju & Setyaningsih I. (2018). Komposisi kimia *S. platensis* yang dikultivasi dalam fotobioreaktor dengan fotoperiode berbeda. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. **21**(3), 471-479
- Agustini, T. W., Suzery, M., Sutrisnanto, D., & Ma'Ruf, W. F. (2015). Comparative study of bioactive substances extracted from fresh and dried *Spirulina* sp. *Procedia Environmental Sciences*, **23**, 282-289.
- Ali, H. E. A., Shanab, S. M. M., Shalaby, E. A. A., El Demerdash, U. M. N., & Abdullah, M. A. (2014). Evaluation of antioxidants, pigments and secondary metabolites contents in *Spirulina platensis*. In *Applied Mechanics and Materials*, **625** (1), 160-163
- Anam, C., & Agustini, T. W. (2014). Pengaruh Pelarut Yang Berbeda Pada Ekstraksi *S. platensis* Serbuk Sebagai Antioksidan Dengan Metode Soxhletasi. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan*. **3**(4), 106-112.
- Aridz F & Amalia R. (2016). Review jurnal: Klasifikasi dan aktivitas farmakologi dari senyawa aktif flavonoid. *Jurnal Farmaka*. **16**(3), 1-9
- Arisman (2010). Obesitas, diabetes mellitus dan dislipidemia konsep dan teori dan penanganan aplikatif. Gramedia Press Jakarta , 20-25.
- Bachtiar, S. Y. Tjahjaningsih & Sianita N. (2011). Pengaruh ekstrak alga coklat (*Sargassum* sp.) terhadap pertumbuhan bakteri *E. Coli*. *Journal of Marine and Coastal Science*. **1**(1), 53-60
- Beon., A.S & Leki K. G. B. (2010). Identifikasi komponen fitokimia dalam ekstrak daun siri (*Piper crocatum*). STIKES: Kupang, Nusa Tenggara Timur.
- Brodowska, K. M. (2017). Natural flavonoids: classification, potential role and application of flavonoid analogues. *Journal Biological Agents*. **7**(2), 108-123
- Conti, C., Mennitto, C., Di Francesco, G., Fraticelli, F., Vitacolonna, E., & Fulcheri, M. (2017). Clinical characteristics of diabetes mellitus and suicide risk. *Frontiers in psychiatry*. **8**, 40.

Defronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 1(1), 1-22.

Elya., B, R. Suariasari, R. Azizahwati, S. Hasyati, I. Permana & Y. Permatasari (2015). Antidiabetic activity and phytochemical screening of extract from Indonesian plants by inhibition of alpha amulasy, alpha glukosidase and dipeptidyl peptidase. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 18(6), 279 – 84

Fan, X., Cui, Y., Zhang, R., & Zhang, X. (2018). Purification and identification of anti-obesity peptides derived from *S. platensis*. *Journal of Functional Foods*. 47, 350-360

Feng, J., Yang, X. W., & Wang, R. F. (2011). Bio-assay guided isolation and identification of α -glucosidase inhibitors from the leaves of *Aquilaria sinensis*. *Phytochemistry*. 72(2-3), 242-247.

Febrianda., A. E, Astawan M, Wresdiyati T & Yuliana N.D. (2013). Kapasitas antioksidan dan inhibitor α glukosidase ekstrak umbi bawang dayak. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 24(2), 161-167

Fiana., N & Oktaria D. (2016). Pengaruh kandungan saponin dalam daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *MAJORITY*. 5(4), 128-132

Fithrianin D., Amini S, Melanie S & Susilowati R. (2015). Uji fitokimia, kandungan total fenol dan aktivitas antioksidan mikroalga *Spirulina* sp, *Chlorella* sp dan *Nanoochloropsis* sp. *Jurnal Kelautan dan Perikanan*. 10(2), 101-109

Fitrilia., T, Bintang M & Safithri M. (2017). Inhibisi α -glukosidase menggunakan ekstrak daun benalu cengkeh (*Dendrophloe pentandra* (L.) Mic). *Jurnal Agroindustri*. 3(1), 41-47

Gheda, S. F., Abo-Shady, A. M., Abdel-Karim, O. H., & Ismail, G. A. (2021). Antioxidant and Antihyperglycemic Activity of *Arthrospira platensis* (*Spirulina platensis*) Methanolic Extract: In vitro and in vivo Study. *Egyptian Journal of Botany*, 61(1), 71-93.

Ginter, E., & Simko, V. (2013). Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Diabetes*. 42-50.

Guo, L.P., T.F. Jiang., L.V., Z.H., & Y.H.Wang (2010). Screening alphasglucosidase inhibitors from tradional chinese drugs by capillary electrophoresis with electrophoretically mediated microanalysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomediacal Analysis*. 53(2), 1250- 1253.

Hedrington, M. S., & Davis, S. N. (2019). Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 20(18), 2229-2235.

Henrikson R. 2009. Eart Food Spirulina: How this remarkable blue-gree algae can transform yout health and our planet. Hawaii: Renore-Enterprises.

Hikmah Z. 2015. Uji aktivitas inhibitor α -glukosidase fraksi etanol daun kentur (*Chrysophyllus cainiti* L.) berbagai varian dari daerah jember. *Skripsi*. Fakultas Farmasi: Universitas Jember

Hu, S., Fan, X., Qi, P., & Zhang, X. (2019). Identification of anti-diabetes peptides from *S. platensis*. *Journal of functional foods*. **56**, 333-341

Hummel B., Gutteridge J.M, Liu J, Hezzi C, Hirayama B, Loo D, Kepe V, Barrio J, Wright, E. (2012). Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *Journal Physiology*. **302**(1), 373-382

Jarald., E, Joshi S & Jain D. (2010). Biochemical study on the hypolycaemic of extract and fraction of acacia catechu wild in alloxan-induced diabetic rats. *Journal Diabetes & Metabolism*. **1**(6), 6-10

Jhong, C. H., Riyaphan, J., Lin, S. H., Chia, Y. C., & Weng, C. F. (2015). Screening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico. *Biofactors*. **41**(4), 242-251.

Kumar., P.S & Sudha S. (2012). Evaluation of alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitory properties selected seaweeds from gulf of mannar. *International Journal of Pharmacy*. **3**(8), 128-130

Kaveeshwar, S. A., & Cornwall, J. (2014). The current state of diabetes mellitus in India. *The Australasian medical journal*. **7**(1), 45

Kumari, M & Jain, S. (2012). Tannins : An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research Journal of Recent Science*. **1**(12), 70-81

Kumoro, A.C. (2015). Teknologi ekstraksi senyawa bahan aktif dari tanaman obat. Plantaxia, Yogyakarta.

Lai YC., Chen C.K, Tsai S & Lee S. (2012). Triterpenes as α -glucosidase inhibitors from fagus hayatae. phytochemistry.

Lantah P.L, Montolaliu L.A, Reo A.R. (2017). Kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak methanol rumput laut *Kappaphycus alvarezii*. *Jurnal Media Teknologi Hasil Perikanan*. **5**(3), 167-173

Leahy, J. L. (2005). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical research*. **36**(3), 197-209.

Lestari, A. D. (2018). *Penghambatan Aktivitas Alfa Glukosidase Oleh Senyawa Bioaktif Pada Dekok dan Jus Rumput Laut Cokelat (Sargassum Sp)* (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).

Malangi, L., Sangi, M., & Paendong, J. (2012). Penentuan kandungan tanin dan uji aktivitas antioksidan ekstrak biji buah alpukat (*Persea americana* Mill.). *Jurnal Mipa*. **1**(1), 5-10.

Masojidek, J., Torzillo, G. & Koblizek, M. (2013). photosynthesis in microalgae. handbook of microalgal culture: Applied phycology and biotechnology. Second Edition.

Mataputun S.P, Rorong J.A & Pontoh J. (2013). Aktivitas inhibitor α -glukosidase ekstrak kulit batang matoa (*Pometia pinnata* Spp.) sebagai agen antihiperglikemik. *Jurnal Mipa Unstrat Online*. **2**(2), 119-123

Matsumoto, K, Takemata, K, Tkayama K, Abusundara, Matmui T & Katayama (2014). A novel method for the assay of alpha glukosidase inhibitory activity using a multi-channel oxygen sensor. *Analytical Sciences*. **18**(9), 1315-1319

Minarno, E. B. (2016). Analisis Kandungan Saponin Pada Daun dan Tangkai Daun *Carica pubescens* Lenne & K. Koch. *El-Hayah: Jurnal Biologi*, **5**(4), 143-152.

Mottaleb., M.A & Sarker S. (2012). Accelerated solvent extraction for natural product isolation. *Natural Product Isolation*. **864**(1), 75-88

Nair, I, C. Stumso F. (2013). Biodegradation of phenol. *African Journal Biotechnology*. **7**(25), 4951-4958

Nakhaee A & Sanjani M. (2013). Evaluation of effect of acorbase consumption on weight losing in non-diabetic overweight or obese patienst in Kerman. *Journal Media Scient*. **18**(5), 391-394

Nasi., L.S, Kairupan C.F & Lintong P.M. (2015). Efek daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap gula darah dan gambaran morfologi endokrin pancreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal e-Biomedik*. **3**(3), 821 – 826.

Nasution, H., Nst, M. R., & Abdifi, R. (2013). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* Linn) Terhadap Enzim Alfa Glukosidase. *Photon: Jurnal Sain dan Kesehatan*. **4**(1), 71-75.

Ningrum., R, Purwanti E & Sukarsono (2016). Identifikasi senyawa alkaloid dari batang karamunting (*Rhodomtyus tomentosa*) sebagai bahan ajar biologi untuk SMA kelas X. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*. **2**(3), 231-236

Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*. **27**(4), 269.

Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of physiology and pathophysiology*. **4**(4), 46-57.

Pamungkas, D., Batubara, I., & Suparto, I. (2016). Fraksi alkaloid daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* var *Ayumurasaki*) sebagai inhibitor α -glukosidase. *Acta Pharmaciae Indonesia: Acta Pharm Indo*, **4**(2), 16-21.

Pratita, N. D. (2012). Hubungan dukungan pasangan dan health locus of control dengan kepatuhan dalam menjalani proses pengobatan pada penderita diabetes mellitus tipe-2. *Calyptra*. **1**(1), 1-24.

Prayoga, D. G. E., Nocianitri, K. A., & Puspawati, N. N. (2019). Identifikasi senyawa fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak kasar daun pepe. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan (ITEPA)*. **8**(2), 111-121.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. **98**(4), 2133-2223.

Rahayu, M. P., Sya'bana, E. E. T. U., & Hidayah, A. (2012). Optimasi Pelarut Ekstraksi, Aktivitas Anthelmintika terhadap *Ascaris lumbricoides* Suis., dan Telaah Fitokimia Bunga Ekor Kucing (*Acalypha hispida* Burm. F.). *Jurnal Farmasi Indonesia*, **9**(1), 51-60.

Rahayuningsih, A. (2019). Hubungan aktivitas fisik dan kepatuhan minum obat dengan kadar gula darah pasien diabetes melitus (*Studi Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Wilayah Kerja Puskesmas Mangkubumi Kota Tasikmalaya*) (Doctoral dissertation, Universitas Siliwangi).

Ratih D. (2018). Penentuan jumlah tannin total pada daun jati belanda dan daun sambang darah secara kolorimetri dengan pereaksi biru prusia. *Artocapus*. **9**(1), 106-109.

Riyanti, S, Ratnawati, J, Shaleh M. I & Suganda A.G. (2018). Potensi kulit batang bungur (*Lagerstromia loudonii* Teijsm. & Binn.) sebagai herbal antidiabetes dengan mekanisme penghambatan α -glukosidase. *TM Conference Series*. **1**(2), 117-120.

Riyanti., S, Ratnawati J & Aprilianti S. (2018). Potensi buah okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) inhibitor α -glukosidase. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. **6**(1), 6-10.

Saifunurmazah, D. (2013). *Kepatuhan Penderita Diabetes Mellitus dalam Menjalani Terapi Olahraga dan Diet (Studi Kasus pada Penderita DM Tipe 2 di RSUD Dr. Soeselo Slawi)* (Doctoral dissertation, Universitas Negeri Semarang). 1-10.

Sangeetha, S.K., Umamaheswari S, Reddy M & Kulkura N.S. (2016). Flavonoid : Therapeutuc potential of natural pharmacological agenst. *International Journal Pharmacy Scient*. **7**(1), 3924-2930 .

Seyidoglu, N., Inan, S., & Aydin, C. (2017). A prominent superfood: *S. platensis*. *Superfood and Functional Food The Development of Superfoods and Their Roles as Medicine*. 1-27.

Sherwood, L. (2011). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*, Edisi 6, dr. Brahm U (Alih Bahasa), EGC, Jakarta.

Sinaga., R. N. (2016). Diabetes mellitus dan olahraga. *Jurnal Edukatif dan Ilmu Keolahragaan*. **15** (2), 21-29.

Sirohi, S.K., Goel, N. & Singh, N. (2014). Utilization of saponins, a plant secondary metabolite in enteric methane mitigation and rumen modulation. *Annual Research & Review in Biology*. **4**(11), 90-101.

Subroto, A. 2006. Ramuan Herbal Untuk Diabetes Melitus. Penebar Swadaya. Jakarta.

Surbakti, T.R. 2013. Aktivitas antihiperlipidemik dan antioksidan dari *S. platensis* pada umur panen yang berbeda. *Skripsi*. Teknologi Hasil Perairan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan. Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Usman, B., Sharma, N., Satija, S., Mehta, M., Vyas, M., Khatik, G. L., & Dua, K. (2019). Recent developments in alpha-glucosidase inhibitors for management of type-2 diabetes: An update. *Current pharmaceutical design*. **25**(23), 2510-2525.

Washburn, W.N. 2009. Development of the renal glucose reabsorption inhibitor: A New Mechanism for the pharmacotherapy of Diabetes Melitus. *Journal Media Chemichal*. **52**(3), 1785-1794.

Windarini, L. G. E., Astuti, K. W., & Warditiani, N. K. (2013). Skrining fitokimia ekstrak metanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*. **1**(6), 1-12.

Yuniarto & Selfiana. 2018. Aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase dari ekstrak rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) secara in vitro. *Jurnal Media Pharmaceutica Indonesia*. **2**(1), 22-25.

